

| | |
|-------------|---|
| Title | 尿石形成の機転に関する一考察 |
| Author(s) | 森, 幸夫 |
| Citation | 泌尿器科紀要 (1957), 3(8): 487-493 |
| Issue Date | 1957-08 |
| URL | http://hdl.handle.net/2433/111495 |
| Right | |
| Type | Departmental Bulletin Paper |
| Textversion | publisher |

尿石形成の機転に関する一考察

三重県立大学医学部皮膚科泌尿器科教室（主任 矢野 登教授）

森 幸 夫

A Study on the Mechanism of the Formation of Urinary Calculi

Yukio MORI

From the Department of Urology, School of Medicine, Mie Prefectural University

(Director : N. Yano)

To study the mechanism of the formation of urinary calculi, some observations on the appearance of the sediments from the solution containing some organic substance (colloid) and inorganic substance (crystalloid) which are the components of the urinary calculi have been performed.

The sediment containing crystalloid only or mere colloidal substances or even when containing both of them grow to the concrements resembling the urinary calculi, in the super-saturated solution.

A part of the concrement is dissolved reversibly when the solution is diluted.

Form of the sediment of crystalloid is altered according to the nature of the solution (components of the solution) and the conditions on which sediment is formed.

The formation of the concrement is not promoted at least in vitro when chondroitinsulphate or both chondroitinsulphate and chondrosulphatase are added in the solution.

The activity of chondrosulphatase has been negative in the urine of healthy men and the patients of urinary calculi.

緒 言

尿石の形成については古くより有機性蛋白様物質や粘液、細菌、虫卵等が必要であると云う説と、尿石は単なる結晶質の凝塊で、結晶作用によつて生じたものとする説がある。

核となる異物や、尿石の生長に関与する物質とは別に、尿石形成の最初の段階として現われる物質の中、何を重視するかと云う観点より諸家の説を総合すると、Ebstein¹⁾, Lichtwitz²⁾, Schade³⁾, 中島⁴⁾, Traube⁵⁾, Keyser⁶⁾, Hammarsten⁷⁾ 等は有機性物質（蛋白質様物質、膠質）と結晶質との双方が結石を形成する為に必要なことを認めているが、Ebstein や Lichtwitz は矢張り膠質派（後述）と認められ、最初の段階は膠質の沈澱を重視している。又

Hammarsten も結石形成に両成分の関与を認めているが、結石発生の出発点は過飽和となつた結晶質の析出に置いている。

次に結晶質の沈澱を重視し有機性物質は必ずしも必要としないという考えは、古くは Ralphe, Ultzmann, 又中野⁸⁾, Vermeulen⁹⁾ 等の説がある。Randall¹⁰⁾ の第 2 型もこの考えに属すると見ることが出来るし、又 Prien¹¹⁾ もこの様な可能性を認めている。

又最初の段階として膠質の gel 化や凝析を重視する考えがあり Lampert¹²⁾, Snapper¹³⁾, Koch¹⁴⁾ 等の説はこれに属すると思われる。1951年に J. E. Howard¹⁵⁾ は石灰化の起る場合には、組織化学的に mucopolysaccharide を含む matrix が見られると述べ、腎結石でも

尿酸結石以外では同様の染色性の存在することを紹介した。E. S. Boyd¹⁶⁾ 他及び Z. B. Miller¹⁷⁾ 他もコンドロイチン硫酸エステルが正常の石灰沈着に関与する可能性のあることを示し、A. E. Sobel¹⁸⁾ はコンドロイチン硫酸、コラーゲン、及びコンドロイチン硫酸とコラーゲンの complex が石灰化を起すとの仮説を立てた。W. E. Boyce¹⁹⁾ 他は尿コロイドを電気泳動法で研究し、カルシウムを含む腎結石をもった患者尿には mucoprotein が増加し、その内の或る fraction のものは磷酸及びカルシウムを含む溶液中で、Ca-mucoprotein の沈澱を生じ、尿膠質の最も重要なものは、carbohydrate と protein の結合した mucoïd となし、その depolymerize されたものは同様に Ca との結合性をもつことを観察した。副甲状腺機能亢進症の場合に尿にカルシウムが増加し、尿石の原因となり得ることがあることは衆知のことであるが、Boyce²⁰⁾ や Engel²¹⁾ もこの場合に尿中に mucoprotein の増加することを見とめているのは興味のあることである。Baker²²⁾ は実験的にパラトホルモンや、oxamide、尿酸等の投与により細尿管中に mucopolysaccharide が増加することを見とめ、これにつづいて結晶化や石灰化が起るとなし、同様な変化を尿酸結石患者及びチスチン結石患者の細尿管にみとめ、更に前記の Randall の plaque の成因もこのようにして説明せんとしている。富川²³⁾ は乳頭石灰沈着部にトリイデンプラウでメタクロマヂーを起す酸性多糖類の存在を証明した。又斎藤²⁴⁾ は尿石中に酸性多糖類の存在を見とめ、著者²⁵⁾ も他の多くの成分と共に硫酸基をもつ粘液多糖類及び硫酸基をもたない粘液多糖類の存在することを証明した。

さて左右田²⁶⁾ は貝類の殻形成過程に、粘液硫酸エステルと固く結合したカルシウムがズルファターゼの作用で硫酸カルシウムとして粘液よりはなれ、呼吸作用により炭酸カルシウムとなつて沈澱すると想像した。尿酸によつても粘液の硫酸エステルに結合せるカルシウムは沈澱し難いし、又徐々に沈澱するにしてもその硫酸エステルが分解されないならば、その沈澱の中に

相当量の粘液が含まれねばならない筈であるが、貝類のあるものには全く有機物のないものがあり、これはカルシウムがズルファターゼの作用で粘液からはなれて来るものと考えられている。当酵素の作用を抑制する磷酸は尿中に多く含まれているが、著者が行つた尿石の有機成分の分析で上述の如く多糖類がわづかに存在したことは、貝類におけるが如く、ズルファターゼによつて、硫酸多糖類に結合されていたカルシウムが離れ、尿中の尿酸、磷酸、炭酸等と結合して沈澱が形成され、之が尿石に発展する可能性を暗示していると考えられる。或る細菌の尿素分解能は尿石の形成増大に重要な促進因子をなすことは衆知のことであるが、Verméulen²⁷⁾ は細菌感染による尿石の増大促進がその細菌のもつ尿素分解能のみで完全に説明されるかどうか不明だと述べている。C. Neuberg²⁸⁾ は *B. fluorescens non liquefaciens*, *B. pyocyaneus*, *B. proteus* 等はコンドスルファターゼをもつと述べたが、この中のあるものは尿素分解菌としてよく知られていることは興味のあることで、特に前述の如く尿石形成に関する糖蛋白、粘液多糖類の意義が問題となつていることを考え合す時、ズルファターゼの作用、特にコンドスルファターゼの尿石形成に対する役割は一応問題となる。

以上の諸点を考察し、尿石の形成される或る種の可能性を研究するため、試験管内結晶形成及びそれに対するコンドロイチン硫酸の影響並びにコンドロズルファターゼに関する次の如き実験を行つた。

実 験

I. 試験管内結石形成試験

a. Schade³⁾の実験の追試

人及び牛血漿、 $\text{CaHPO}_4 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$, $\text{CaC}_2\text{O}_4 \cdot \text{H}_2\text{O}$, CaCO_3 等の沈澱粥 (4cc. 中に乾燥物として 1 g を含む) 及び CaCl_2 (10%) を用いて次の如く行つた。

血漿 2cc + 沈澱粥 4cc + CaCl_2 1cc

以上の順に加えて攪拌し 37°C に 1 ヲ月間放置し、沈澱物の変化を見た。更に塩類の量を変えた場合、尿酸及びヘパリン血漿を用いた場合、血漿にあらかじめ 10% コンドロイチン硫酸 1cc を加えた場合についても

同様に行つた。血漿のかわりに透析尿膠質を $\frac{1}{4}$ 量に減圧濃縮して用いた場合もある。

b. 混合液中で塩類沈澱を生ぜしめた場合。

塩類液として 15% $\text{Na}_2\text{HPO}_4 \cdot 12\text{H}_2\text{O}$ と 15% KH_2PO_4 を混じり pH を 6.4 としたもの、尿酸アンモンの室温飽和液を使用した。又 1M CaCl_2 を用い、次に膠質液として尿石患者尿、健人尿及びそれ等を透析し $\frac{1}{4}$ に減圧濃縮せるもの、人及び牛の尿酸及びヘパリン血漿の 5 倍稀釈液を用い、之等 3 者の孰れかを夫々次の順に混合した。

塩類液 2cc + 膠質液 10cc + CaCl_2 液数滴

CaCl_2 の添加は滴下した場合と滴下派澱した場合とある。以上を 37°C に 1 カ月間放置した。各場合について、a の場合と同様にあらかじめコンドロイチン硫酸を加えた時の変化をも観察した。

c. 更にコンドロイチン硫酸カルシウム 1% 液及びそれにコンドロスルファターゼ酵素液（後述）を等量に混合した液に、b に用いたと同様の塩類液を加え、対照としてコンドロイチン硫酸カルシウムのかわりに M/10 CaCl_2 を用いたもの、酵素液のかわりに水を用いたものについて、結晶形成の状態を 37°C に 1 カ月間放置して観察した。

即 CaCl_2 M/10 5cc + 水 5cc + 塩類液 2cc （対照）

(a) Ca-コ 硫酸 5cc + 酵素液 5cc + 塩類液 2cc

(b) Ca-コ 硫酸 5cc + 水 5cc + 塩類液 2cc

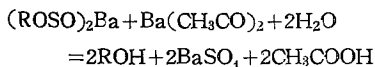
の如くである。

II. コンドロスルファターゼに関する実験

基質としてコンドロイチン硫酸バリウム²⁹⁾³⁰⁾を用いた。本品の 1% 溶液 2cc にアルカリ性塩化バリウムを加えて塩酸で加水分解すると 4.25 mg の硫酸バリウムを生ずる。

次いでアコヤ貝よりコンドロスルファターゼ³¹⁾を抽出した。

上記のコンド・硫酸バリウム 1% 液 (M/10 酢酸バリウム、酢酸緩衝液 pH 5.6 に溶かす) に等量の酵素液を加え、 37°C に 48 時間放置し、その 2cc を取り M/100 NaOH で滴定³²⁾した。即ち

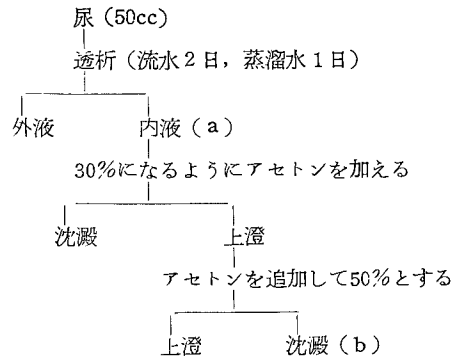


となり、分解されたエステルと等量の酢酸が生ずる。更に重量法³²⁾により生じた硫酸バリウムを直接秤量した。対照として以上の反応液より基質を除いて同様に行つた。

Proteus morgani, *Proteus vulgaris* (OX19 及び HX19), *Proteus millabiris*, *Providencia*,

Staph. alb., *Pseudomonas aeruginosa* 等を各々 5 個のシャーレに培養し、菌体より酵素液²⁸⁾を作りコンドロスルファターゼの活性度を同様に験した。

更に健人及び尿石患者の早朝第一尿を定量的に次の如く所理し、本酵素作用を験した。但しこの場合は滴定法のみで測定した。



a 液 5cc にクロロホルムを 2% に加え、b 沈澱は乾燥後クロロホルムに湿し、20 倍の水を加え、 30°C で 2 日間自己消化を行い、遠沈上澄を 2 日間蒸溜水で透析し、その 2cc を取り酵素液とした。以上の如くすれば尿酸は完全になくなる。次いで同様に基質と混合し、2 日間 37°C に保ち M/100 NaOH で滴定した。

実験結果

実験 I a. では攪拌直後より著明な凝固が起り、30 秒後には倒立しても流出せず、1 カ月後には更に硬度を増すが、Schade の云うが如き硬さにはならず粘土様である。人血漿と尿酸液を用いた場合には fibrin の収縮の結果によると思われる層形成が見られた。濃縮尿膠質を用いた場合は混合液全体が有形の豆腐様の構造を示した。血漿にコンドロイチン硫酸の 10% 水溶液 1cc をあらかじめ加えておくと、血漿のみの場合と異なり寒天様である。

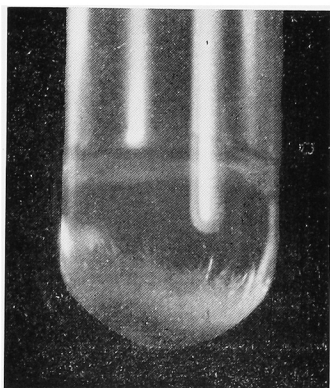
I b. の場合に先ず膠質液を除いて行くと、尿酸液に CaCl_2 を加えた場合には著明に白色の尿酸カルシウムの沈澱を生じて管底に沈む。それが 37°C で自然に濃縮されると底部の沈澱の上に針状の結晶が生じ（第 1 図）、膠質液として尿そのまゝを用いた場合には、膠質の透析したものと共沈せる結晶質沈澱の上に柱状の結晶が生じた（第 2 図）水を加注すると一部溶解する。他の場合は豆腐様の沈澱にすぎず、膠質液として血漿を用いた場合は寒天様である。又尿膠質を用いた場合、あらかじめコンドロイチン硫酸を加えた場合は、いづれも混合液全体が豆腐様及至粥状を示すにすぎない。

次に磷酸液を用い膠質液を用いない場合、最初に膠質状に磷酸カルシウムが生じるが、放置すれば段々と結晶性の沈澱に移行変化し、約1ヵ月して試験管より出すときは、粥状の沈澱の中に白色の米粒大をした結晶が見られ、これは明らかに磷酸カルシウムである。膠質液として尿を用いた場合は結晶の大きは一層大であり、尿中で CaCl_2 を滴下した場合は直ちに小豆大の円板状及至半球状の磷酸カルシウムを含むゴム様の硬さの凝塊が生ずる(第3図) 尿膠質を用いた場合、及び種々の膠質液にコンドロイチン硫酸をあらかじめ加えておいた場合は、滴下しても又滴下振盪しても大した差はなく、混合液全体が寒天様乃至豆腐様となる。

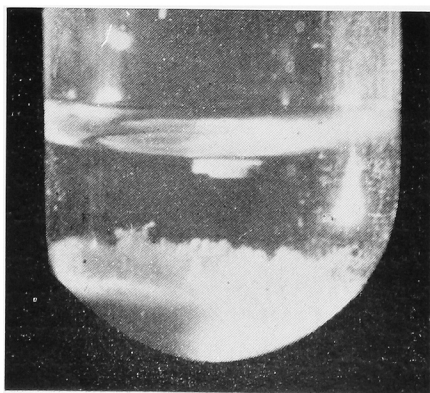
以上の結晶の形態は常には一定せず CaCl_2 を滴下した場合は余程結晶が大きく塊状をなし、特に患者尿や健人尿を膠質液として用いた時は然りで、凝固物はゴム様の硬さを呈する。膠質液として血漿を用いた場合には寒天様となる。

【a,】bの実験を通じて、コンドロイチン硫酸を

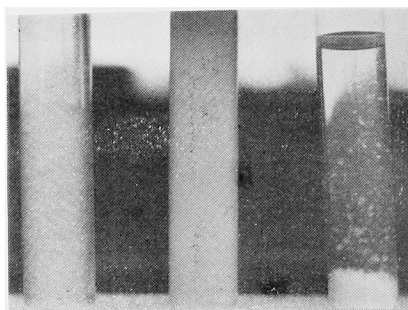
(第 1 図)



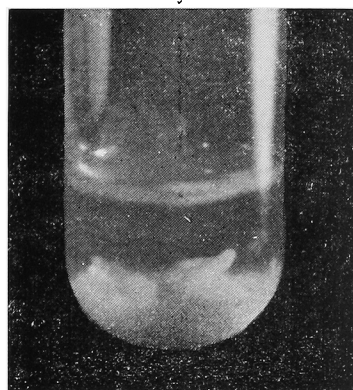
(第 2 図)



(第 3 図)



(第 4 図)



添加した場合は、結晶の形成及びその硬度は添加しない場合に比して軽度である。

【c】の場合はいづれも対照に比して沈澱の形成は少なく、特に酵素液を用いた場合は、酵素液そのものによる保護作用のためか、最も沈澱が生じ難い。第4図は各々混合後15分の沈澱の状態である。

実験Ⅱの結果は、アコヤ貝より抽出せる粗酵素液はコンドロイチン硫酸バリウムを次の如く分解する。滴定法による $\text{M}/100 \text{ NaOH}$ の所要量で示すと。

| 混合直後 | 1時間後 | 2時間後 | 48時間後 |
|----------|----------|----------|----------|
| 3.115 cc | 3.215 cc | 3.455 cc | 3.700 cc |

となる。同様にして反応させ、48時間後に2ccを取って生じた硫酸バリウムの量を重量法で求めると1.05mgとなる。即アコヤ貝よりの抽出酵素液の中には明らかに酵素作用が見られる。

菌体抽出液の酵素作用を滴定法及び重量法で測定し

第1表 菌体抽出液のコンドロスルファターゼ活性度

| | 滴定法cc | 重量法mg |
|--------------|-------|-------|
| Providencia | 0.1 | 0.15 |
| P. vul. OX19 | 0 | 0.05 |
| 〃 HX19 | 0.05 | 0.1 |
| P. milla. | 0.1 | 0.25 |
| P. morga. | 0.05 | 0.13 |
| Pseud. aerg. | 0.03 | 0.1 |
| Staph. alb. | 0.05 | 0.29 |

滴定法は 1/100 NaOH の量で表わす

重量法は BaSO₄ の重量で表わす

た結果は次の如くである (第1表)

即酵素作用は非常に軽度であり、OX19 では殆んど見られない。尿石患者尿及び健人尿について行つた結果は第2表に示す如く、酵素作用は見られなかつた。

考 按

尿石形成の機転についての説明は、個々の学者の行つた実験或は臨床的観察に従つてまちまちである。本実験の如き単なる試験管内沈澱形成或いは固形物形成実験でも、異つた結果が出る。結晶形成更に進んで尿石形成の機転は個々の実験のみで説明出来ないのは当然である。

結晶質のみの混合液からの結晶形成でも、又

第2表 尿石患者尿及び健人尿のコンドロスルファターゼの活性度

| 例 | PH | 尿 量 cc | 比重(15°C) | 試 料 a | | 試 料 b | | 疾患及び尿 石の 種 類 | 尿の 混濁 |
|---|-----|-----------|----------|---------|---------|---------|---------|-----------------|----------|
| | | | | 前 | 48時間後 | 前 | 48時間後 | | |
| ♀ | 6.0 | 260 | 1008 | 2.51 cc | 2.44 cc | 2.62 cc | 2.60 cc | 左尿管 蓐 | + |
| ♂ | 5.4 | 426 | 1010 | 2.53 | 2.50 | 2.63 | 2.52 | 左〃〃〃 | — |
| ♂ | 5.8 | 437 | 1015 | 2.51 | 2.48 | 2.64 | 2.55 | 右〃〃〃 | + |
| ♂ | 6.8 | 376 | 1010 | 2.54 | 2.50 | 2.58 | 2.56 | 両腎 磷 | ++ |
| ♂ | 5.4 | 130 | 1021 | 2.46 | 2.46 | 2.50 | 2.52 | 左尿管 蓐 | + |
| ♂ | 5.6 | 280 | 1022 | 2.44 | 2.42 | 2.60 | 2.52 | 右腎 磷 | — |
| ♂ | 7.0 | 85 | 1009 | 2.48 | 2.48 | 2.48 | 2.50 | 右尿管左腎 蓐 | + |
| ♀ | 5.6 | 170 | 1010 | 2.52 | 2.50 | 2.50 | 2.42 | 右腎 〃 | ++ |
| ♂ | 5.4 | 268 | 1015 | 2.52 | 2.48 | 2.54 | 2.52 | 左尿管 〃 | — |
| ♂ | 5.6 | 332 | 1014 | 2.50 | 2.48 | 2.64 | 2.65 | 右尿管 〃 | + |
| ♂ | 5.4 | 250 | 1022 | 2.44 | 2.44 | 2.45 | 2.40 | 左腎 〃 | — |
| ♀ | 5.6 | 140 | 1010 | 2.52 | 2.50 | 2.50 | 2.42 | 健 人 | — |
| ♂ | 5.4 | 220 | 1025 | 2.40 | 2.44 | 2.80 | 2.80 | | — |
| ♂ | 5.4 | 250 | 1028 | 2.40 | 2.45 | 2.56 | 2.50 | | — |
| ♂ | 5.6 | 325 | 1022 | 2.58 | 2.51 | 2.62 | 2.58 | | — |
| ♂ | 5.4 | 285 | 1020 | 2.66 | 2.47 | 2.58 | 2.54 | | — |

それに膠質液、特に尿膠質を加えた時でも、過飽和溶液からは形態を異にするが常に結晶の形成が見られた。長期臥床者や骨疾患患者では尿石が出来易いが、実験 I b に於て CaCl₂ を滴下した場合は振盪した場合に比して、余程大き

な、又尿石に類似せる結晶を生じた場合がある。長期臥床者や骨疾患々者では体動が少なく、即ち振盪に類似することが行なわれないので、尿が腎で作られる過程中に、その時々尿含有物質の相互関係により、あたかも試験管内

で CaCl_2 を滴下した様な状態となつて、沈澱或は結晶が形成され易い状況が起ることも考えられる。

本実験では、最初の段階としての沈澱物が結晶質のみより成る場合と結晶質と膠質とより成る場合とがあるが、尿は複雑な有機及び無機物の混合液であるから、その様な母液よりその中に含まれる特定の成分が結晶又は絮状沈澱を作る場合、それ等が単独で純粋な物質として沈澱するとは考えられず、多少とも他の物質との共沈が起るものと考えられる。この様に考えれば、尿石形成の第一段階を結晶質のみの沈澱とか膠質のみの絮状沈澱とかに分けること自体に疑問があると思われる。過飽和溶液から結晶が出来る場合、核とか異物があると結晶化を促進することは物理化学上明瞭なことである。

尿中の結晶質は pH の変化で著しく飽和度が変わるものであるから、最初に生じた沈澱も、排泄されたり又再溶解が起ることがある。本実験でも水を加注すれば一部生じた結晶の溶解が起つた。

又余は先に動物による異物結石形成実験の場合³³⁾、先ず最初に異物の上に有機物による外被が生じ（膠質の gel の状態と思われる）、それに結晶質が付着して異物結石となることを認めている。

以上の如くして尿中での最初の沈澱は、結晶質であつても、又結晶質と膠質とであつても、又おそらく膠質のみの沈澱であつても（gel 化したものであつても）、又其の他の異物が存在しても、過飽和溶液中に存在しつづける時には結晶の生長が起り、尿石に発展し得ると思われる。

尿には不透性カルシウムがあり、蓚酸で白濁することは著者も報告³⁴⁾したが、その一部にはおそらくコンドロイチン硫酸カルシウムも含まれていると思う。又コンドロイチン硫酸は尿石中にも発見されている³⁵⁾ これ等粘液多糖類の尿石に対する意味であるが、コンドロイチン硫酸と結合しているカルシウムは蓚酸基や磷酸基と反応して沈澱を生ずるが、非常に沈澱し難い

し、又コンドロイチン硫酸を反応液に加えた場合でも、結石様凝固物或は沈澱の形成を促進する場合は見られなかつたことから考えて、コンドロイチン硫酸は尿石形成促進作用を持たないと思われる。M. Hemmesbach は尿石形成に必要な鬱血性酸性粘液は泌尿器系の鬱血性カタルの場合に生ずると述べているが、コンドロイチン硫酸も含めて粘液多糖類は尿中に含まれているものであるが、それが結石形成時及び増大時に存在し得る炎症による二次的な変化として増加したに過ぎないとも考えられる。然しそれ等の粘液多糖類も含めて尿膠質は、或る条件の下では例えば pH, カルシウム イオンやマグネシウム イオンの存在、蛋白質との結合、電解コロイド（コンドロイチン硫酸やムコイチン硫酸はこれに属す）の正負相互間のイオンの量的結合の結果で、コアセルベートや凝固物を作ることもあり、又それ等に吸着されて増大することもあるから、尿石形成に対する役割については尙多くの研究を要するであろう。

尿中には健人及び尿石患者共に、コンドロスルファターゼの作用は見られなかつたし、菌体抽出液にもその作用は微弱であつたことより、当酵素は尿石形成に関係なきものとするのが至当であろうか。

要 約

尿石形成の機転をしらべるために、試験管内で沈澱及び結晶の形成実験を行つた。

最初に母液から沈澱し、或は晶出し以後結石様凝固物に発展する物質は、結晶質のみより成る結晶沈澱でも、有機性膠質であつても、又両者の混合物であつても、過飽和溶液の状態に母液が保たれる時には結石様凝固物に発展する。この結石様凝固物の一部は母液を稀釈すると溶解する。又結晶質の結晶型は母液の性質及び結晶形成時の条件で異なる。コンドロイチンの存在、及びコンドロイチン硫酸とコンドロスルファターゼとの共存は、共に少くとも試験管内では結石様凝固物形成を促進しない。

コンドロスルファターゼの作用は健人尿及び尿石患者尿中に証明せられず、数種の菌体抽出

液では微弱であつた。

(本実験は昭和30年文部省科学研究費の補助をうけ、内容は昭和31年7月第43回日本泌尿器科学会総会に於て報告した。

御指導御校閲を給りたる矢野教授に深謝する。)

文 献

- 1) Ebstein, W. : Die Natur und Behandlung der Harnstein., S. 37 und S. 126, 1884.
文献4) より引用
- 2) Lichtwitz, L. : Deut. Med. Woch., **36** : 704, 1910
- 3) Schade, H. Mün. Med. Woch., **1** : 1, 77, 1909
- 4) 中島 : 皮泌誌, **22** : 680, 1920.
- 5) Traube, I. et al : Mün. Med. Woch., **28** : 1083, 1932.
- 6) Keyser, L. D. : J. Urol., **31** : 219, 1934.
- 7) Hammarstien, G. : J. Path. and Bact., **57** : 375, 1945.
- 8) 中野 : 皮泌誌, **24** : 1020, 大13.
- 9) Vermeulen, C. W. : A. M. A. Arch. Surg., **69** : 759, 1954.
- 10) Randall, A. : Aun. Surg., **105** : 1009, 1937. Surg. Gyne. Obst., **64** : 201, 1937.
- 11) Prien, E. L. : J. Urol., **73** : 627, 1955.
- 12) Lampert, H. : Mün. Med. Woch., **82** : 1034, 1935.
- 13) Snapper, I. : Brit. J. Urol., **8** : 337, 1936.
- 14) Koch, F. E. : Med. Welt., **20** : 873, 1951.
J. A. M. A., **147** : 1085, 1951.
- 15) Howard, J. E. et al : J. Bone. Joint Surg., **33-A** : 801, 1951.
- 16) Boyd, E. S. et al J. Biol. Chem., **193** : 243, 1951.
- 17) Miller, Z. B. : J. Exp. Med., **83** : 7, 1954.
- 18) Sob, A. E. el, et al Proc. Soc. Exp. Biol. Med., **83** : 7, 1954.
- 19) Boyce, W. H. et al : J. Clin. Inves, **23** : 1287, 1954.
- 20) Boyce, W. H. et al : J. Urol., **72** : 1019, 1954.
- 21) Engel M. B. : Proc. Soc. Exp. Biol. Med., **84** : 336, 1953.
- 22) Baker, R. et al J. Urol., **72** : 1032, 1954.
J. Urol., **71** : 511, 1954.
- 23) 富川 : 日泌誌, **46** : 509, 1955.
- 24) 斎藤 : 日泌誌, **45** : 589, 1954.
- 25) 森 : 泌尿紀要, **1** : 153, 1955.
- 29) 左右田 : 化学の研究, 第一集 : **51**, 1948.
- 27) Vermeulen, C. W. : Urol., **72** : 761, 1954.
- 28) Neuberg, C. et al : Bioch. Zsch., **234** : 345, 1931.
- 29) 左右田, 江上 : 日化誌, **61** : 43, 1940.
- 30) 江上, 内丸 : 日化誌, **63** : 207, 昭17.
- 31) 左右田 : 化学実験学, 2部12巻 : 576, 昭15.
- 32) 左右田 : 化学実験学, 2部12巻 : 568, 昭15.
- 33) 森 : 泌尿紀要, **3** : 49, 昭32.
- 34) 森 : 皮膚科紀要, **50** : 257, 昭29.
- 35) Gasser, G. et al : Zschr. Urol., **49** : 148, 1956.